



TITLE:

重症クモ膜下出血の治療：クモ膜下腔赤血球の重要性とその除去法について

AUTHOR(S):

苧坂, 邦彦; 岡本, 新一郎; 半田, 肇

CITATION:

苧坂, 邦彦 ...[et al]. 重症クモ膜下出血の治療：クモ膜下腔赤血球の重要性とその除去法について. 日本外科宝函 1979, 48(2): 197-204

ISSUE DATE:

1979-03-01

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/208332>

RIGHT:

重症クモ膜下出血の治療

——クモ膜下腔赤血球の重要性とその除去法について——

京都大学医学部脳神経外科学教室（主任：平田肇教授）

宇坂 邦彦，岡本 新一郎，半田 肇

〔原稿受付：昭和年11月27日〕

Treatment of severe subarachnoid bleeding— importance of the erythrocytes in the subarachnoid space and their removal

KUNIIHIKO OSAKA, SHINICHIRO OKAMOTO and HAJIME HANDA

Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine Kyoto University
(Director. Prof. Dr. HAJIME HANDA)

The brain damage due to aneurysmal rupture is induced not only by acute rise of intracranial pressure, but also by irritative and toxic effect to the brain of the subarachnoid blood itself. Especially hemoglobin released by lysis of the erythrocytes is blamed for "cerebral vasospasm" and also for the direct adverse effect of the blood to the brain.

For the treatment of ruptured aneurysm most effort has been concentrated to prevent re-rupture of the aneurysm, but it is also important to protect the brain from the adverse effect of the extravasated erythrocytes. The fate of the subarachnoid erythrocytes and the previous efforts to remove them were re-viewed, and it is concluded that those patients who have much accumulation of erythrocytes in the basal cistern can not be salvaged by the conventional method of treatment. Obviously, more aggressive trial to remove the erythrocytes is necessary for these patients.

(1) はじめに

脳動脈瘤破裂によるクモ膜下出血は重篤な脳障害をきたし、患者を死に到らしめる事も多い。これは頭蓋内出血による急激な頭蓋内圧上昇と共に出血した血液自身の有害作用によると考えられる。

脳動脈瘤破裂により脳実質内または硬膜下腔などに巨大な血腫を作る場合はまれであり、通常漏出血液はクモ膜下腔のみた広がり、その出血量も比較的少量である。それにもかかわらず重篤な脳障害をきたすのは“脳血管攣縮”を含めクモ膜下腔血液自身の有害作用によるところが大きいと思われる。

Key words : Subarachnoid hemorrhage, Cerebral Aneurysm, Erythrocyte, Hemoglobin, Cerebral vasospasm.

Present address : Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine Kyoto University, Sakyo-ku, Kyoto, 606, Japan.

従来動脈瘤破裂後クモ膜下出血の治療は主としてクモ膜下出血の再発防止に重点がおかれ、すでに生じたクモ膜下出血そのものによって生じつつある脳障害に対してはほとんど積極的な治療はなされなかった。脳神経外科医の努力により動脈瘤破裂防止の技術は最近飛躍的に向上し、その技術の大筋はほぼ定着したと思われる。向後の問題としては、クモ膜下腔出血そのものに対して如何なる治療を行うかが重要となってくる。すなわちクモ膜下腔に漏出した血液によってひきおこされつつある脳障害を如何にして最小限にとどめるかを考えるべきである。

(2) クモ膜下腔に漏出した血液の運命

クモ膜下腔に漏出した血液は髄液中に拡散する。血液中の水分、電解質などはすみやかに髄液中に拡散しその吸収もあまり問題ないと思われる。問題は大きな分子量を持つ血漿蛋白、血小板、白血球、赤血球などであり、とくに重要なのは、そのうちの大部分を占める赤血球である。これらの物質がクモ膜下腔から除去される機序はまだよく知られていないが一応次の3つの機序が想定されている^{16), 20), 39)}。

- (1) 溶血および喰食細胞による排除
- (2) クモ膜顆粒中の小孔を通して直接血液中へ吸収される。
- (3) リンパ管を通して血液中へ吸収される。

アイソトープで標識した血漿蛋白または赤血球をクモ膜腔内に注入すると、これらは2~30分以内に血中にあらわれてくる¹⁶⁾。血中に移行する速度は注入量、注入速度、頭蓋内圧などに大きく影響され一定しない。例をあげれば8時間以内に常圧で赤血球は3%、RISAは14%、頭蓋内圧上昇時には赤血球12%、RISA 27%が血中に移行する。血漿蛋白の直径の大きさは赤血球の2000分の1以下である事を考えればその吸収速度は直径の大きさに比してあまり変らないと云える。興味ある事は多くの赤血球が溶血、喰食されることなくそのまま血中に移行する事である。^{20), 39), 7)} この通路としては(2)および(3)が想定される。Simmonds^{39), 40)} はネコ、ウサギなどでは(2)と(3)が主たる吸収路で(1)による吸収は少量であると考えた。しかしヒトおよびサルでは(3)のリンパ管経由の道はないとされ、(2)経由の吸収も Welchら⁴⁶⁾ によって提唱されたクモ膜顆粒部の小孔の存在は電顕所見では否定されている³⁸⁾ もしヒトにおいても赤血球がそのまま血

中に吸収されうるとすればその経路は不明と云わざるを得ない。仮にこれらの通路が存在するとしても多くの赤血球がクモ膜下腔に長期間残存し、溶血、喰食されるのは周知の事実である^{1), 4), 10), 16)}。Adams⁷⁾ はクモ膜下腔に注入した赤血球の25%はそのまま血中に移行するが、残り75%はクモ膜下腔内にとどまり、溶血、喰食されると報告した。クモ膜下腔に小血塊として沈着した赤血球は出血後12~16時間で溶血が始まり、喰食細胞内のヘモジリン沈着も認められるようになる^{3), 10)} しかしこの時期では溶血した赤血球は1部のみであり、大部分の赤血球はそのまま存在している^{3), 4), 10), 44)}。溶血および喰食は徐々に行われ、その速度が最高潮に達するのはクモ膜下出血後1週間位と云われている。しかし出血が多量である場合は出血1ヶ月後もこの活動が残存していると云われる⁴⁾。溶血により放出された血色素成分は主として oxyhemoglobin として髄液中に存在する⁶⁾。髄液中の oxyhemoglobin は徐々に増加し7~9日後最高濃度となり、以後主として bilirubin に分解されて減少する^{6), 37)}。methemoglobin は主として慢性硬膜下血腫または脳内血腫などに発見され、クモ膜下出血時にあまりみられないと云われる^{6), 18), 37)}。なお oxyhemoglobin から bilirubin への分解はクモ膜および macrophage などに含まれる酵素の働きによるものであらうとされている^{19), 30), 32)}。

(3) クモ膜下出血の脳におよぼす影響

クモ膜下出血の場合、クモ膜下腔に漏出した血液が比較的少量でも重篤な神経症状を呈することは周知の事実であり、この脳障害はクモ膜下腔血腫の mass-effect のみでは説明し得ない。少量のクモ膜下腔血液が重篤な脳障害をきたす機序としては①脳主要動脈に“脳血管攣縮”を生ぜしめ脳乏血をきたす、②脳組織そのものに対する直接の有害作用、の2つが考えられる。

クモ膜下出血後の脳血管攣縮の発生機序はまだ十分解明されていない。しかしクモ膜下腔に血液を注入することによって脳血管攣縮が生じることから^{9), 43), 44)} クモ膜下腔に流出した血液がその原因であることは間違いない。当初血液中の血小板に多量に含まれ、強力な血管収縮作用を有するセロトニンが脳血管攣縮の原因と考えられた^{2), 31)}。しかしセロトニンが長期間持続的に脳血管を収縮せしめるとの考えは(1)血小板由来の

血管収縮物質は不安定で37°C 24時間の孵置で消失すること^{23),28),29)}, (2)血管攣縮をきたしている血管周囲血腫内の血小板にセロトニンはすでに存在しないこと⁴⁴⁾, (3)脳血管攣縮が抗セロトニン剤で寛解しないこと²⁶⁾, などから否定されている。ただ出血直後にセロトニンなどによる強力な血管収縮が生じ, そのために脳血管壁に mynecrosis と云われる変化をきたし, 逆にこの mynecrosis が血管攣縮の原因になっているとの主張がある^{9),44)}。

最近溶血赤血球に強力かつ安定した血管収縮物質が存在することが発見され,^{28),29)} これが脳血管攣縮の原因であるとする説が有力になってきた^{8),23),25),28),29),42)}。溶血により種々の物質が放出されるが血色素成分, とくに oxyhemoglobin にその原因が求められている^{8),23),42)}。すなわちクモ膜下腔に漏出した赤血球が3~4日後に徐々に溶血されるとともにこれら血色素成分が放出されて脳血管攣縮をきたすと考えられてきつつある。

クモ膜下腔血液の脳に対する直接の有害作用がどのような機序でおこるかは判明していない。しかし血液のどの分画が有害であるかは Jackson¹³⁾の詳細な報告がある。Jackson は各種血液分画を犬の大槽内に注入してその反応を観察した(図1)。それによると血漿

および血清には殆んど刺激性はなく, これら物質を注入された犬は元気で何らの神経症状を呈さない。溶血していない赤血球には弱い刺激性があるのみであるが(軽度溶血のためか?), 37°Cに孵置されて溶血をきたすとともに非常に強力な刺激性を示し, 項部強直, 傾眠傾向などをきたす。この刺激性は赤血球の実質部分にはなく溶血により放出される上清部に認められている。また彼は新鮮な溶血赤血球よりも37°Cに孵置されチョコレート色を呈する上清液の方が刺激性の強いことから oxyhemoglobin より methemoglobin の方が有害であろうと推定している。これらの血色素成分は分解されて hemoportion と bilirubin に分解される。薄い bilirubin 液には刺激性はないが高濃度な溶液は有害である。これらの有害な血色素成分は血管周囲腔を通して脳実質内に深く浸入し, クモ膜下腔血腫周辺の脳を損傷すると考えられる⁴⁵⁾。

上述した如く, クモ膜下腔の赤血球は溶血されることにより直接, または間接(脳血管攣縮)に脳障害をきたすものと思われる。近年赤血球による間接的脳障害(脳血管攣縮)が問題にされるにつれて, 赤血球の直接の有害作用が軽視される傾向がある。脳血管攣縮の存在と臨床症状の重症度が必ずしも一致しない理由^{11),22)}の1つに, この赤血球による直接の脳障害の

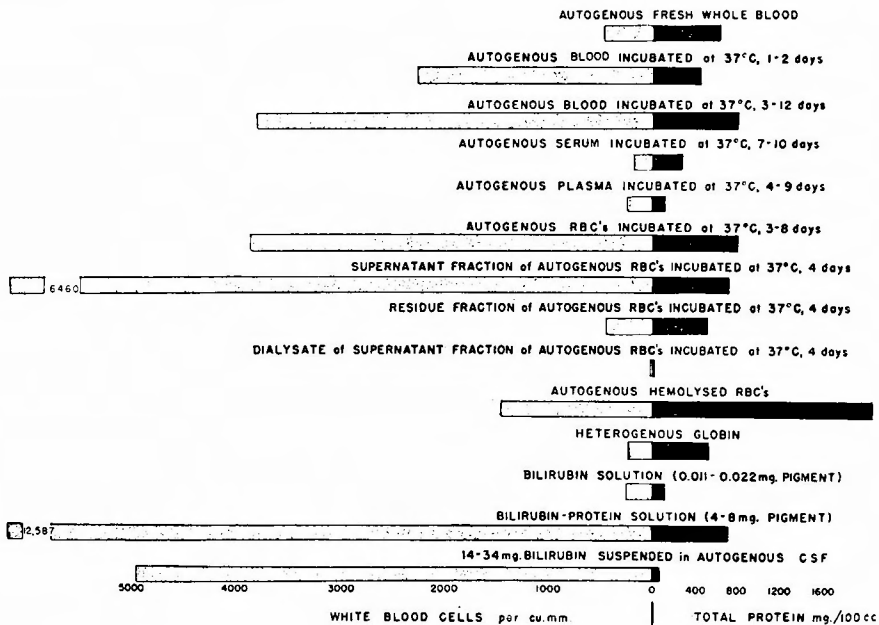


図1 血液各種分画の刺激性。血液を各種分画に分離し成犬の大槽内に注入した。図は注入後5時間の脳脊髄液変化を示したものである (Jackson¹³⁾より引用)。

存在が考えられよう。いずれにしても溶血赤血球が脳損傷の原因であるならば、クモ膜下出血後、赤血球が溶血する以前にそれを除去する必要がある。

(4) 従来試みられたクモ膜下腔血液除去法

クモ膜下出血後クモ膜下腔に沈着した赤血球は可及的早く、でき得る限り完全にとり除かなければならない。しかし従来の動脈瘤破裂後クモ膜下出血の治療は動脈瘤再破裂予防のみに重点がおかれ、クモ膜下腔血液除去に対する配慮は殆んどなされていない。クモ膜下血液除去の試みは、脳血管攣縮を予防する目的で動脈瘤クリッピング手術の際その付近に存在する血腫をついて除去するか^{33), 35)}、またはドレナージにより1部髄液排除を行なった程度である³³⁾。

クモ膜下腔の赤血球を取り除く最も簡便な方法は頻回の腰椎穿刺、または腰部部よりの持続的髄液ドレナージであろう。しかしこの方法で除去され得る赤血球は意外に少量である。Sprong⁴¹⁾は外傷後にみられたクモ膜下出血患者に頻回の腰椎穿刺による髄液排出を行なったが髄液排出を行わなかった患者と比較して赤血球の消失速度には何等変化がなかったと報告した。この方法では計算上第1回目の腰椎穿刺時に浮遊していた赤血球の最大限1/10から1/5しか除去できていない。しかもこの計算には最初の腰椎穿刺時すでに脳表などに小血塊として付着していた赤血球は計算に入れられていない。彼の犬における実験ではクモ膜下腔に血液注入後数時間で髄液中に浮遊していた赤血球は注入量の25~30%にすぎなかった。Meredith²¹⁾が行った同種実験でも髄液中に浮遊する赤血球数は約2時間後で注入量の31.4%、2日後で4.5%以下であった。実際にクモ膜下出血患者に6回にわたってなされた腰椎穿刺による髄液排除で除去された赤血球は全体の7.4%以下にすぎなかった。近年“脳血管攣縮”を予防する目的で視交叉前部大槽よりドレナージにより持続的に髄液を除去する方法が試みられている³³⁾。この方法は腰椎穿刺よりは効果的であろうが、やはり除去し得る赤血球の量は非常に限られたものと思われる。事実この方法を推奨している施設もクモ膜下腔に存在する赤血球の何%がドレナージにより除去されたかの推計を出していない。

もし腰椎穿刺またはドレナージが不十分ならばクモ膜下腔を積極的に洗浄する方法が考えられる。Kenady¹⁶⁾は犬の大円孔部大槽と腰椎の2ヶ所に針を置

き、線維溶解酵素を加えた人工脳脊髄液で洗浄を行った。ヘパリン血を注入しその直後(30~60分)より洗浄を行えば、90%~98%の赤血球が回収されている。ヘパリンを加えない全血を注入した場合の回収率は55~80%と悪かったことから彼は heparin, fibrinolysin, などを洗浄液に加えることを推奨している。彼の報告による赤血球の回収率は非常に高いが問題は彼の場合出血直後(30分~4時間)から洗浄を始めている事で、臨床的に洗浄が可能である24~48時間経過した後の回収率はもっと悪いものと思われる。出血後長時間経過した後に fibrinolysin などを含む人工髄液でクモ膜下腔を洗浄した場合、どの程度赤血球の回収率が向上するかは向後の研究課題である。しかし図2, 3, の如き血腫は到底クモ膜下腔の洗浄のみで除去されるとは考え難く、開頭術によって除去する以外方法は無いものと思われる。

開頭術による血腫除去は動脈瘤クリッピング手術の際、ある程度おこなわれてきた。しかし問題は橋部前面脳底槽に貯留した血腫である。現在最も良く行われている Yasargil⁴⁷⁾または Kempe¹⁵⁾らの前頭側頭開頭術によるアプローチではトルコ鞍上部付近の血腫はある程度除去し得ても橋部前面に存在する血腫は除去できない。図2, 3, の如き血腫が橋前面に存在すれば当然椎骨、脳底動脈の血管攣縮が生じると共に中脳、橋部、延髄等が赤血球中の有害物質によって直接障害されると考えられる。さらに脳底部より脳表に向う髄液の流れによってこれらの有害物質が脳表へも運ばれ、広汎な脳障害をきたす可能性も考えられる。事実当部に血腫が存在すれば予後が非常に悪いことは臨床的にも^{14), 17), 35)}、また実験的¹⁰⁾にも報告されている。脳表に拡散した赤血球を手術的に除去することは不可能であるが最低限脳底部、とくに橋部前面の血腫はできるだけ完全に除去する努力をせねばならぬと思われる。

(5) 重症クモ膜下出血に対する治療法の提言

脳動脈瘤破裂に際しては急激な頭蓋内圧上昇をきたしこれによって多くの患者が死亡し、生存したものも重篤な脳障害を示すものが多い。しかしこの初回動脈瘤破裂時の脳障害は比較的軽度で、Hunt, Hess¹²⁾の grade 2 または3であるにもかかわらず、頭蓋底部クモ膜下腔に広汎、多量の血腫が存在し、4~5日後状態が悪化し死亡する患者も多い^{14), 17), 27), 34)}。これ

はクモ膜下腔に漏出した赤血球の溶血による有害作用の結果と考えられる。これらの症例は従来動脈瘤クリッピング手術がなされぬまま死亡するか、または手術が行われても術後状態が悪化し死亡してきた例であると思われる^{14),17),27),34)}。さいわい、最近のCT導入によりこれら重度クモ膜下出血の診断は非常に容易、確実になった³⁶⁾。すなわち図3の如く脳底部におけるCT上の high density area が著明なものは、当部に貯留した赤血球の有害作用によって患者の予後は非常に悪いということである^{14),17),27)}。このような所見を認めない軽症クモ膜下出血ではその治療法はほぼ従来通りの動脈瘤破裂の再発防止のみでよいと思われるが、問題は従来救命し得なかったこれら重症クモ膜下出血患者を如何に治療するかである。

このような患者では可及的早く、できるだけ完全にクモ膜下腔赤血球を排除する必要がある。前述した如く、クモ膜下腔に拡散、沈着した赤血球は、手術またはクモ膜下腔洗浄、いずれの方法でも十分に排除することは困難である。しかしクモ膜下腔に存在する赤血球が脳におよぼす重篤な障害を考えれば、両者を併用して積極的に赤血球の排除を試みるべきと考える。

(A) 手術による血腫の除去

術前のCT scan でクモ膜下腔血腫、とくに頭蓋底部の血腫貯留状態に留意し、通常のアプローチ^{15),47)}による動脈瘤の処置がなされたのち脳底部附近の血腫を可能な限り除去すべきである。この際橋部前面大槽に血腫が大量に貯留している場合には骨切開を拡げあ

るいは天幕切開を追加して血腫除去を行う方法も考えられる。手術を終えるにあたって適当な部位にクモ膜下腔洗浄用の細管を1~2本留置する。時には術後腰椎穿刺によって洗浄用細管を追加することも考えられる。

(B) クモ膜下腔の洗浄

手術後クモ膜下腔に留置した2本の細管を用いて伴ら⁵⁾の開発した人工脳脊髄液によってクモ膜下腔を洗浄する。クモ膜下出血患者に髄液のドレナージを行っている施設はあるが積極的な洗浄はなされていない。洗浄の目的は取り残した赤血球を除去するのみならず人工髄液によって脳周囲の環境改善をはかるものであり、むしろ後者の方が主目的である。すなわち脳の周囲に存在する有害物質を含んだ髄液を有害物質を含まない人工髄液に置換することである。このような洗浄では脳表の洗浄が十分になされない可能性が考えられる。しかし長時間の洗浄を行えば脳表クモ膜下腔でも人工髄液の拡散により相当程度の洗浄がなされるものと期待される。クモ膜下腔洗浄の効果を高めるために Kennady¹⁶⁾が提唱した如く fibrinolysin, heparin あるいは宮岡²³⁾の推奨する haptoglobin などの薬剤を洗浄液に添加することも考慮されるべきであろう。haptoglobin は oxyhemoglobin と合体して oxyhemoglobin の血管収縮性を消失せしめると報告されている²⁴⁾。これら薬剤の投与が実際にどの程度効果があるかは向後の重要な研究課題である。

園部ら⁴²⁾は亜硝酸塩の局所投与により oxyhe-

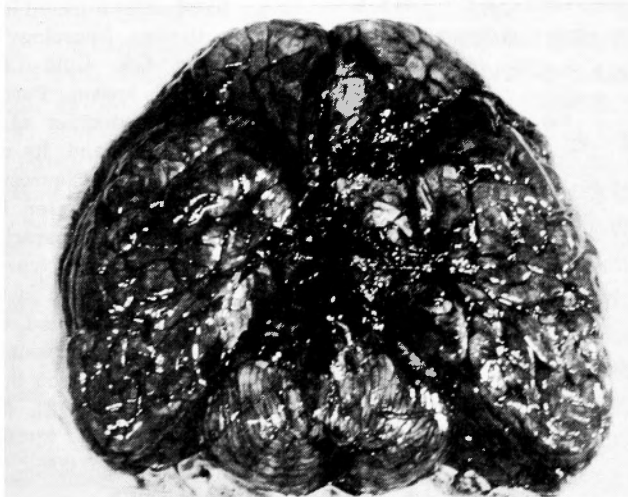


図2 左内頸動脈瘤破裂により死亡した患者の剖見脳。クモ膜下血腫は主として橋延髄前部大槽、トルコ鞍上大槽およびシルビウス溝内に貯留している。

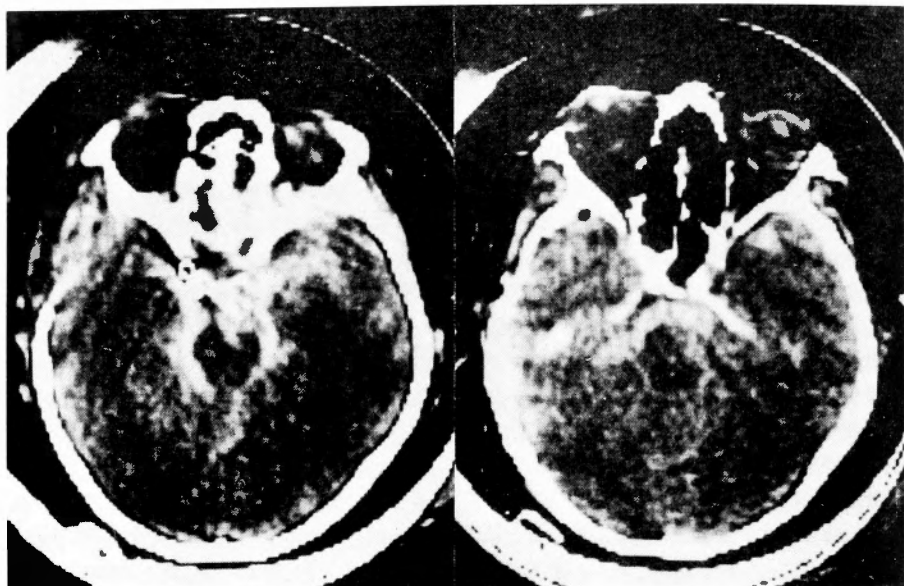


図3 同患者生前のCTスキャン. high density によって示される血腫は脳幹周囲をとりまいており、トルコ鞍上大槽、シルヴィウス溝にも存在する. この例は1時 Hunt. Hess の grade 2 まで回復したが除々に神経症状が悪化し死亡した.

moglobin を methemoglobin に変化せしめると、oxyhemoglobin の血管収縮性は消失、脳血管攣縮は寛解すると報告した. しかしクモ膜下腔洗浄液に亜硝酸塩を添加する事は好ましくないと我々は考えている. その理由は oxyhemoglobin が methemoglobin になったとしても、methemoglobin にも血管収縮性が存在するとの報告があり、さらに methemoglobin には強力な、脳に対する直接の毒性がある¹³⁾と考えられるからである. 事実彼等は患者に亜硝酸塩を投与しているが期待された効果はあげていない³⁴⁾.

(6) ま と め

クモ膜下出血による脳障害は出血による頭蓋内圧上昇のみならず、クモ膜下腔血液自身の有害作用に負う所が大きい. 血液中とくに血色素成分が溶血によりクモ膜下腔に放出されると“脳血管攣縮”のみならず脳に対する直接の有害作用によって重篤な脳障害をきたすと考えられる. 従来の動脈瘤によるクモ膜下出血の治療ではクモ膜下出血再防止に主力がおかれてきたが、向後は溶血赤血球の有害作用からいかにして脳を保護するかが重要な課題であると考えられる. クモ膜下腔に漏出した赤血球の運命、および過去におこなわれたクモ膜下腔赤血球除去法を検討した結果、重症ク

モ膜下出血を有する患者は従来の方法では救命し得ないと考えられた. これら重症クモ膜下出血患者に対する積極的なクモ膜下腔赤血球除去法を提言し、その必要性を論じた.

Reference

- 1) Adams JE, Prawirohardjo S: Fate of red blood cells injected into cerebrospinal fluid pathways. *Neurology* 9: 561-564, 1959.
- 2) Allen GS, Gold LHA, et al: Cerebral arterial spasm. Part 3. *In-vivo* intracranial production of spasm by serotonin and blood and its reversal of phenoxybenzamine. *J Neurosurg* 40: 451-458, 1974.
- 3) Alpers BJ, Forster FM: The reparative processes in subarachnoid hemorrhage. *J Neuropath Exp Neurol* 4: 262-268, 1945.
- 4) Bagley C: Blood in the spinal fluid—resultant functional and organic alterations in the central nervous system—experimental data. *Arch Surg* 17: 18-38, 1928.
- 5) 伴 貞彦, 長沢史朗, 他: 人工脳脊髄液の作製とその臨床応用: 特に脳室炎, 脳室内出血に対する持続脳室灌流法について. *脳神経外科* 6: 67-75, 1978.
- 6) Barrows LJ, Hunter FF, et al: The nature and clinical significance of pigments in the

- cerebrospinal fluid. *Brain* 78 : 59-80, 1955.
- 7) Bradford FK and Johnson PC : Passage of intact iron-labeled erythrocytes from sub-arachnoid space to systemic circulation in dogs. *J Neurosurg* 19 : 332-336, 1962.
 - 8) 長久雅博 : 脳血管攣縮の実験的研究—とくに血色素成分の攣縮作用について大阪市医学会雑誌 24 : 211-223, 1975.
 - 9) Fein JM, Flor MJ, et al : Sequential changes of vascular ultrastructure in experimental cerebral vasospasm. Myonecrosis of subarachnoid arteries. *J Neurosurg* 41 : 49-58, 1974.
 - 10) Hammes EM : Reaction of the meninges to blood. *Arch Neurol Psychiat* 52 : 505-514, 1944.
 - 11) Hayakawa T and Waltz AG : Influence of head position on the prognosis of experimental subarachnoid hemorrhage. *Arch Neurol* 35 : 206-212, 1978.
 - 12) Hunt WE, Hess RM : Surgical risk as related to time of intervention in repair of intracranial aneurysms. *J. Neurosurg* 28 : 14-20, 1968.
 - 13) Jackson IJ : Aseptic hemogenic meningitis. An experimental study of aseptic meningeal reaction due to blood and its breakdown products. *Arch Neurol Psychiat* 62 : 572-589, 1949.
 - 14) 金谷春之, 伊藤秀樹, 他 : 脳血管攣縮よりみた破裂脳動脈瘤の手術適応に関する臨床的研究. *神経外科* 18 : Suppl. 119-120, 1978.
 - 15) Kempe LG : *Operative neurosurgery* 1968. Vol. 1. Springer-Verlag.
 - 16) Kennady J C : Investigations of the early fate and removal of subarachnoid blood. *Pacific Med Surg* 75 : 163-168, 1967.
 - 17) 金 弘, 水上公弘, 他 : 脳血管攣縮の予防と治療. *神経外科* 18 : Suppl. 118p. 1978.
 - 18) Kronholm V, Lintrup J : Spectrophotometric investigations of the cerebrospinal fluid in the near-ultraviolet region. —A possible diagnostic aid in disease of the central nervous system. *Acta Psychiatr Scand* 35 : 314-329, 1960.
 - 19) Matthews WF, Frommeyer WB : The in vitro behavior of erythrocytes in human cerebrospinal fluid. *J Lab Clin Med* 45 : 508-515, 1955.
 - 20) McQueen JD, Northrup BE et al : Arachnoid clearance of red blood cells. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 37 : 1316-1321, 1974.
 - 21) Meredith JM : The inefficacy of lumbar puncture for the removal of red blood cells from the cerebrospinal fluid. *Surg* 9 : 524-533, 1941.
 - 22) Millikan CH : Cerebral vasospasm and ruptured intracranial aneurysm. *Arch Neurol* 32 : 433-449, 1975.
 - 23) 宮岡 誠 : 脳血管攣縮に関する実験的研究. *日外会誌* 78 : 345-358, 1977.
 - 24) 野中利房 : 脳血管攣縮に関する実験的研究. *日外会誌* 78 : 359-375, 1977.
 - 25) 尾形誠広 : 脳血管攣縮の実験的研究 “脳血管攣縮” 第5回脳神経外科特別問題懇話会講演録, 1972.
 - 26) 芋坂邦彦 : Personal experience
 - 27) Osaka K : Prolonged vasospasm produced by the breakdown products of erythrocytes. *J Neurosurg* 47 : 403-411, 1977.
 - 28) Osaka K : Experimental studies in cerebrovascular spasm in cats. *Arch Jap Chir* 38 : 349-379, 1969.
 - 29) Pimstone NR, Jenhunen R et al : The enzymatic degradation of hemoglobin to bile pigments by macrophages. *J Exp Med* 133 : 1264-1281, 1971.
 - 30) Raynor RB, McMurtry JG, et al : Cerebrovascular effects of topically applied serotonin in the cat. *Neurology* 11 : 190-195, 1961.
 - 31) Roost KT, Pimstone NR et al : The formation of cerebrospinal fluid xanthochromia after subarachnoid hemorrhage. —Enzymatic conversion of, hemoglobin to bilirubin by the arachnoid and choroid plexus. *Neurology* 22 : 973-977, 1972.
 - 32) Saito J, Ueda Y et al : Significance of vasospasm in the treatment of ruptured intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 47 : 412-429, 1977.
 - 33) 桜井芳明, 吉本高志, 他 : 脳動脈瘤根治手術後の死亡症例の検討. *神経外科* 15 : Suppl. 150p. 1975.
 - 34) 桜井芳明, 園部 真, 他 : クモ膜下出血の脳血管攣縮とその対策——特にオキシヘモグロビンの血管攣縮作用を中心に. *日本臨床* 36 : 92-96, 1978.
 - 35) Scotti G, Ethier R et al : Computed tomography in the evaluation of intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage. *Radiology* 123 : 85-90, 1977.
 - 36) Scully FJ : Yellow spinal fluid. its origin and significance. *Arch Neurol Psychiat* 10 : 83-99, 1923.
 - 37) Shabo AL and Maxwell DS : The morphology of the arachnoid villi. A light and electron microscopic study in the monkey.

- J Neurosurg 29 451-463, 1968.
- 38) Simmonds WJ : The absorption of labelled erythrocytes from the subarachnoid space in rabbits. Austral J Exp Biol 31 : 77-84, 1953.
- 39) Simmonds WJ : The absorption of blood from the cerebrospinal fluid in animals. Austral J Exp Biol 30 : 261-270, 1952.
- 40) Sprong W The disappearance of blood from the cerebrospinal fluid in traumatic subarachnoid hemorrhage. Surg Gyn Obst 58 : 705-710, 1934.
- 41) 園部 真, 鈴木二郎 : クモ膜下出血後の脳血管攣縮物質とその運命. 神経外科 18 : Part II 29-37, 1978.
- 42) Tanabe Y, Sakata K et al : Cerebral vasospasm and ultrastructural changes in cerebral arterial wall : An experimental study. J Neurosurg 49 : 229-238, 1978.
- 43) Tani E, Yamagata S et al : Morphological study of experimental cerebral vasospasm. Medico-Neuro-Chir Part II, 9-18, 1978.
- 44) Tomilson BE : Brain changes in ruptured intracranial aneurysm. J Clin Path 12 : 391-399, 1959.
- 45) Welch F, Friedman V : The cerebrospinal fluid valve. Brain 83 : 454-469, 1969.
- 46) Yasargil MG and Ray MW : The operative approach to aneurysms of the anterior communicating artery. ; advances and Technical standards in neurosurgery 2 : 114-170, 1975. Springer-Verlag.